

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.24:616.12-008.331.1:615.22



Блокаторы кальциевых каналов как болезнь-модифицирующая терапия идиопатической легочной артериальной гипертензии. Анализ клинического случая длительного вазореспондера

Е. М. Коробченко, Н. С. Гончарова, К. Б. Лапшин,
А. Э. Березина, И. С. Злобина,
А. В. Рыжков, О. М. Моисеева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Коробченко Елизавета Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: elizaa.andreeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию
16.10.24 и принята к печати 21.10.24.

Резюме

Невысокая частота выполнения вазореактивного теста (ВРТ) в клинической практике лишает возможности назначения высокоэффективной и недорогой терапии блокаторами кальциевых каналов (БКК). Примерно 5–7% пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) относятся к потенциальным «длительным вазореспондерам», которые отличаются наибольшей выживаемостью по сравнению со всеми нозологическими формами ЛАГ на фоне терапии БКК. В настоящей статье представлен клинический случай, демонстрирующий преимущество терапии БКК над специфической терапией ЛАГ у молодой женщины с идиопатической ЛАГ и положительным ВРТ. Нормализация среднего давления в легочной артерии, обратное ремоделирование правых камер сердца в сочетании с восстановлением сердечно-сосудистого и легочного резервов до нормального уровня на фоне терапии БКК подчеркивает важность проведения ВРТ и необходимость тщательного наблюдения в процессе лечения.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, вазореспондеры, вазореактивный тест, блокаторы кальциевых каналов

Для цитирования: Коробченко Е. М., Гончарова Н. С., Лапшин К. Б., Березина А. Э., Злобина И. С., Рыжков А. В., Моисеева О. М. Блокаторы кальциевых каналов как болезнь-модифицирующая терапия идиопатической легочной артериальной гипертензии. Анализ клинического случая длительного вазореспондера. 2024;30(6):589–599. doi:10.18705/1607-419X-2024-2470. EDN: VANQMX

The disease-modifying therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical case of calcium channel blocker therapy in long-term vaso-responder

E. M. Korobchenko, N. S. Goncharov, K. B. Lapshin,
A. E. Berezina, I. S. Zlobina,
A. V. Ryzhkov, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Elizaveta M. Korobchenko,
Almazov National Medical Research
Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg, 197341
Russia.
E-mail: elizaa.andreeva@gmail.com

Received 16 October 2024;
accepted 21 October 2024.

Abstract

Rare vasoreactive test (VRT) performance limits the effective and cheap calcium channel blocker (CCB) therapy in potential long-term vasoresponders patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH). Long-term vasoresponders exhibit the unique (5–7%) idiopathic PAH population with the highest survival. We presented the clinical case of a young idiopathic PAH with positive VRT and a significant advantage of CCB therapy over PAH-specific therapy. Pulmonary artery pressure and exercise tolerance normalization, complete reverse right heart remodeling were achieved on CCB therapy. Our case emphasized the importance of careful identification of VRT positive idiopathic PAH patients and the meticulous follow-up during CCB treatment.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, vasoresponders, vasoactive test, calcium channel blockers

For citation: Korobchenko EM, Goncharova NS, Lapshin KB, Berezina AE, Zlobina IS, Ryzhkov AV, Moiseeva OM. The disease-modifying therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical case of calcium channel blocker therapy in long-term vaso-responder. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):589–599. doi:10.18705/1607-419X-2024-2470. EDN: VANQMX

Введение

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) — редкое заболевание, ассоциированное с высокой летальностью, достигающей 55% в течение 3 лет, несмотря на применение дорогостоящей специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [3]. В основе патогенеза ИЛАГ лежит прогрессирующее ремоделирование сосудов малого круга кровообращения со значительным повышением легочного сосудистого сопротивления, что в конечном итоге приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти [4]. Выбор тактики ведения пациентов с ИЛАГ осуществляется на основании результатов вазореактивного теста (ВРТ), который позволяет

оценить способность сосудов малого круга кровообращения к дилатации и выраженному снижению среднего давления в легочной артерии (ДЛА) [5] и, соответственно, определить показания к назначению блокаторов кальциевых каналов (БКК). В случае отрицательного ВРТ или IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показана инициация ЛАГ-специфической терапии. ВРТ рекомендован пациентам с идиопатической, наследственной и лекарственно-индуцированной ЛАГ II–III ФК (ВОЗ) [5]. Для других нозологических вариантов ВРТ не одобрен в связи с низкой встречаемостью положительного ответа (6,5%) и еще более редким длительным ответом на терапию БКК (2,4%) [6].

Критериями положительного ВРТ является снижение среднего ДЛА на ≥ 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного значения ≤ 40 мм рт. ст. с неизменным или увеличившимся сердечным выбросом. Данные критерии обладают высокой предсказательной способностью (положительная — 78%, отрицательная — 81%) долгосрочного ответа на терапию БКК у пациентов-вазoresпондеров [7]. При наличии положительного ВРТ пациенту рекомендуется инициация терапии БКК [5]. Пациенты с ИЛАГ и положительным ВРТ, достигающие и удерживающие критерии низкого риска на фоне терапии БКК в течение как минимум 12 месяцев, относятся к группе «длительных вазoresпондеров» и встречаются крайне редко (3,4–6,8% от всех пациентов с положительным ВРТ). Однако уникальность «длительных вазoresпондеров» состоит в высокой 5-летней выживаемости (97,4–98,5%) по сравнению с другими вариантами ЛАГ [1, 8]. Именно поэтому «длительных вазoresпондеров» выделили в отдельную подгруппу ИЛАГ в классификации ЛАГ Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского респираторного общества (ERS) 2022 года [5].

В настоящей публикации представлен клинический случай молодой женщины с ИЛАГ, тактика и результаты лечения которой претерпели существенные изменения после выполнения ВРТ.

Клинический случай

Пациентку 25 лет без отягощенной наследственности в течение 2 месяцев стала беспокоить одышка, которая быстро прогрессировала. При обследовании выявлены повышение расчетного систолического ДЛА до 65 мм рт. ст. с незначительной дилатацией правых камер сердца и увеличение

концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови до 811 пг/мл. Учитывая отсутствие симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности и дистанцию прохождения в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) 450 метров, функциональный статус пациентки соответствовал II ФК (ВОЗ). Исключены врожденные пороки сердца, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и патология легких. Антинуклеарный фактор не был обнаружен. Таким образом, диагноз ассоциированной формы ЛАГ был исключен, высказано предположение об ИЛАГ.

Через 3 месяца после появления первых жалоб в региональном кардиологическом стационаре выполнена катетеризация правых камер сердца (КПКС) без проведения ВРТ. Верифицирован прекапиллярный вариант ЛАГ (табл. 1). Учитывая наличие критериев низкого риска летальности (по шкале риска ESC/ERS 2015 год (<https://pahriskcalculator.eu.com/>) — 1,55 балла), в соответствии с рекомендациями ESC/ERS 2015 [9] инициирована ЛАГ-специфическая терапия силденафилом 20 мг 3 раза в сутки со значимым увеличением дистанции прохождения в ходе Т6МХ на 90 метров по сравнению с исходной (рис. 1).

В дальнейшем пациентка направлена в референтный центр ЛГ для верификации диагноза, оценки эффективности терапии и определения дальнейшей тактики лечения. На момент поступления в референтный центр пациентка получала силденафил 20 мг 3 раза в сутки, ее состояние соответствовало II ФК (ВОЗ), синкопальных эпизодов, симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности не было зарегистрировано, Т6МХ составлял 540 ме-

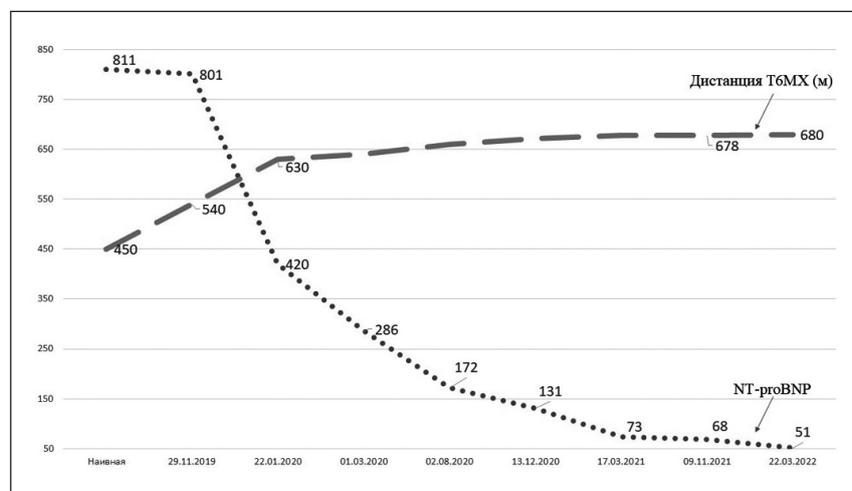


Рисунок 1. Динамика дистанции теста 6-минутной ходьбы и концентрации NT-proBNP

Примечание: Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пропептида.

ДАННЫЕ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА
ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТКОЙ

Показатель	Октябрь 2019 Наивная	Декабрь 2019 Отмена силденафила в течение 3 дней		Март 2022 Отмена амлодипина в течение 3 дней	
		Исходно	Илопрост	Исходно	Илопрост
срДЛА, мм рт. ст.	43	45	24	28	16
ЛСС, ед. Вуда	8	7,5	2,7	2,6	1,3
ДЗЛА, мм рт. ст.	9	9	8	7	7
ДПП, мм рт. ст.	4	3	2	3	3
УО, мл	69	74	83	81	88
СИ, л/мин/м ²	2,6	2,69	3,22	3,3	3,9
РАС, мл × мм рт. ст. ⁻¹	1,53	1,48		2,79	
SatO ₂ , %	97	97	98	98	98
SvO ₂ , %	68	69	76	72	74

Примечание: срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; ДПП — давление в правом предсердии; УО — ударный объем; СИ — сердечный индекс. РАС (pulmonary artery compliance = SV/sPAP-dPAP) — податливость легочной артерии = УО/САД-ДАД в легочной артерии; SatO₂ — сатурация артериальной крови; SvO₂ — сатурация смешанной венозной крови.

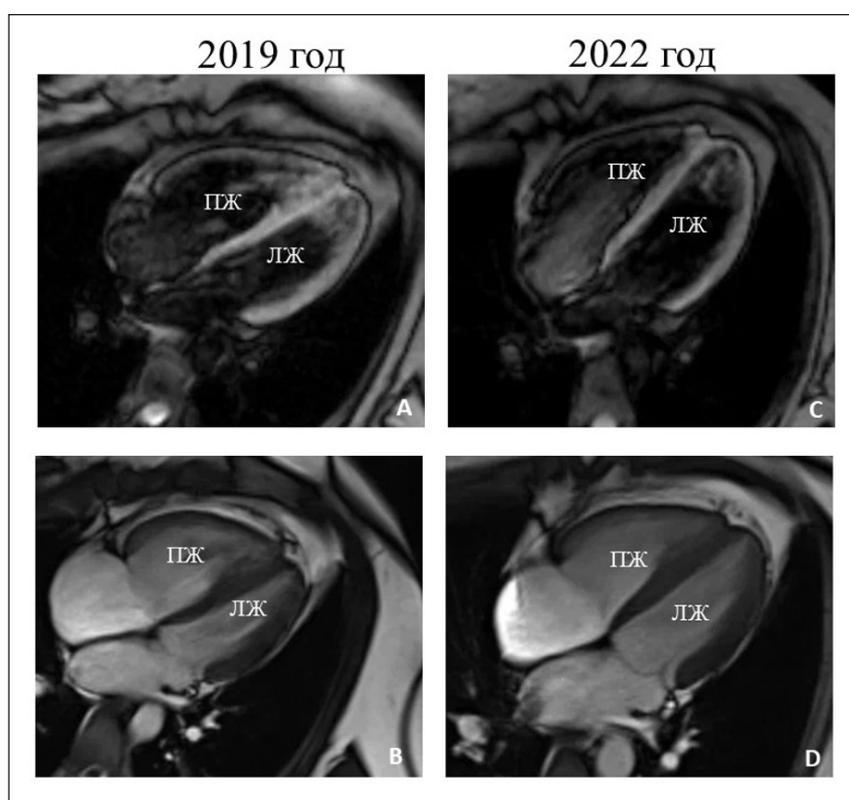


Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография сердца исходно (А, В) и на фоне терапии блокаторами кальциевых каналов через 2 года (С, D)

Примечание: ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек.

тров, эхокардиографические признаки дисфункции правого желудочка отсутствовали (рис. 2, табл. 4).

Пациентка дообследована согласно клиническими рекомендациям (2015) [9]. После выполнения планарной перфузионной сцинтиграфии легких исключен дистальный вариант хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и диагностирована ИЛАГ II ФК (ВОЗ). При обследовании выявлено легкое снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco) (77%). По данным эхокардиографии, отмечалось уменьшение размеров правых камер сердца по сравнению с исходными, однако сохранялась дилатация правого предсердия (табл. 3).

Учитывая этиологическую форму ЛАГ (ИЛАГ), II ФК (ВОЗ) и невыполнение ВРТ во время первичной КПКС, была проведена КПКС с ВРТ с использованием ингаляционного илопроста 20 мкг (Bayer, Германия) в условиях отмены силденафила в течение трех суток. ВРТ оказался положитель-

ным (табл. 1), что стало основанием для инициации терапии БКК: амлодипином 5 мг/сут с последующей титрацией до 15 мг/сут. Учитывая положительный ВРТ и отсутствие симптомов промежуточно-высокого риска летальности, терапия силденафилом не была возобновлена.

В период отмены силденафила, до проведения КПКС, выполнено кардиопульмональное нагрузочное тестирование, которое продемонстрировало сохраненные резервные возможности легочной системы, но при этом сердечно-сосудистый резерв был полностью исчерпан (пиковое потребление кислорода 64% от должного; кислородный пульс 63% от должного) (табл. 2, рис. 3).

Через 12 месяцев терапии амлодипином в дозе 15 мг/сутки пациентка отметила значимое увеличение толерантности к физической нагрузке: дистанция в Т6МХ составила 678 метров (+ 228 м). При кардиопульмональном нагрузочном тестировании регистрировалось увеличение пикового по-

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И ДИСТАНЦИИ В ТЕСТЕ 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБЫ

Показатель	2019	2021
	Силденафил	Амлодипин
Терапия	Силденафил	Амлодипин
Дистанция при Т6МХ, м	450	678
VO ₂ реак, мл/мин/кг	18	23,5
VO ₂ реак, мл/мин/кг (%Д)	64	84
Мощность нагрузки, Вт	90	110
Мощность нагрузки (%Д)	63	77
BR, %	57	52
Δ VD/VT	3	4
EqCO ₂ при достижении VO ₂ реак	30,8	35,2
EqCO ₂ при достижении анаэробного порога	33,4	29,9
VE/VCO ₂ при достижении анаэробного порога	33	24
HR/Vkg, л/мл/кг	10	7,6
peak VO ₂ AT, мл/мин/кг	16,8	21,1
peak VO ₂ AT, %Д	60	75
O ₂ /HR, мл	6,9	8,3
O ₂ /HR, %Д	63	76

Примечание: Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы; VO₂реак — пиковое потребление кислорода; BR — дыхательный резерв; VD/VT — физиологическое соотношение мертвого пространства и объема воздуха, вдыхаемого или выдыхаемого при нормальном дыхании; EqCO₂ — вентиляторный эквивалент по диоксиду углерода; VE/VCO₂ — вентиляционный эквивалент углекислого газа при достижении анаэробного порога; HR/Vkg — отношение потребления кислорода к минутной вентиляции при физической нагрузке; peak VO₂ AT — пиковое потребление кислорода при достижении анаэробного порога; O₂/HR — кислородный пульс; %Д — % от должного.

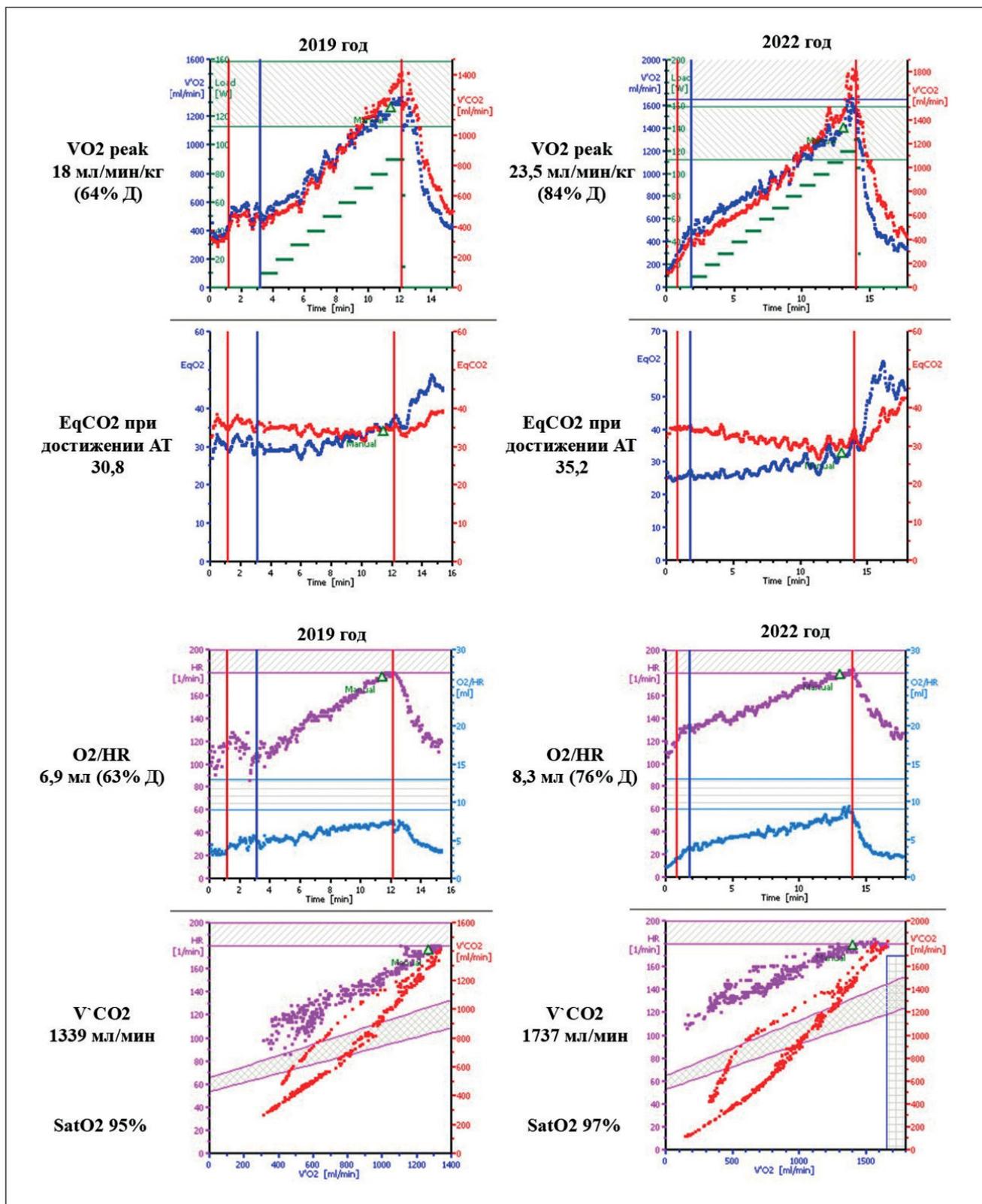


Рисунок 3. Динамика основных показателей кардиореспираторного тестирования

Примечание: VO2peak — пиковое потребление кислорода; EqCO2 — вентиляторный эквивалент по диоксиду углерода; AT — анаэробный порог; O2/HR — кислородный пульс; VCO2 — скорость продукции углекислого газа; SatO2 — сатурация артериальной крови; % Д — % от должного.

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Показатель	2019	2020	2022	2023
	До терапии БКК	На терапии БКК		
ЛП ПЗР, мм	29	27	29	32
КДР ЛЖ, мм	45	46	46	46
УО ЛЖ, мл	46	48	53	60
ПЖ (4С), мм	41	40	37	39
Стенка ПЖ, мм	5	5	4	4
TAVS, см/сек	10	11	13,6	13
TAPSE, мм	20	21	23	29
Площадь ПП, см ²	20	18,4	16	14,1
ПЖ/ЛЖ	0,9	0,8	0,8	0,8
ТР	Приклапанная			
РСДЛА, мм рт. ст.	65	40	30	30
НПВ, мм	19	16	18	18

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ЛП — левое предсердие; ПЗР — переднезадний размер; КДР — конечно-диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; 4С — апикальная 4-камерная позиция; TAVS — скорость импульсной доплеровской S-волны; TAPSE — амплитуда систолического отклонения плоскости трехстворчатого кольца; ПП — правое предсердие; ПЖ/ЛЖ — соотношение размеров правого желудочка к левому желудочку; ТР — трикуспидальная регургитация; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; НПВ — нижняя полая вена.

Таблица 4

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Показатель	2019	2022
	До терапии БКК	На терапии БКК
Площадь ПП, см ²	21,15	17,2
КДО ПЖ, мл	164	114
КСО ПЖ, мл	94	73
ФВ ПЖ, %	36	45
КДО ЛЖ, мл	115	124
КСО ЛЖ, мл	48	53
УО ЛЖ, мл	69	81
КСО ПЖ/КСО ЛЖ	1,96	1,38

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ПП — правое предсердие; КДО — конечно-диастолический объем; ПЖ — правый желудочек; КСО — конечно-систолический объем; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; УО — ударный объем.

ребления кислорода с 18 до 23,5 мл/мин/кг (84% от должного), которое стало соответствовать физиологической возрастной норме. Увеличение пикового потребления кислорода произошло вследствие улучшения структуры ответа сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, а также вследствие нормализации прироста ударного объема, индексом которого является кислородный пульс (рис. 3). Также улучшились и вентиляторно-перфузионные отношения в легких, что характеризовалось уменьшением вентиляции мертвого пространства, определяемого по соотношению объема вентиляции мертвого пространства к дыхательному объему в динамике между значениями покоя и на пике физической нагрузки, и улучшением эффективности минутной вентиляции со снижением вентиляторных эквивалентов по углекислому газу в динамике с 33 до 24. Следствием изменения структуры сердечно-сосудистого ответа стало увеличение уровня анаэробного порога (с 16,8 до 21,1 мл/мин/кг, 75% от должного), что являлось объективным метаболическим критерием улучшения доставки кислорода к тканям. Повышение вентиляторного эквивалента по углекислому газу на пике физической нагрузки с 30,8 до 35,2 было обусловлено наступлением анаэробного порога и большим объемом выполненной работы и является физиологическим. Доставка кислорода на объем выполненной работы была в норме (табл. 2, рис. 3).

Наблюдалось обратное ремоделирование правых камер сердца по данным магнитно-резонансной томографии (рис. 2, табл. 4), уровень NT-proBNP находился в пределах нормы (рис. 1). Однако, в связи с пандемией коронавирусной инфекции и ограничением количества плановых госпитализаций, КПКС с ВРТ не выполнялась. Контроль состояния пациентки осуществлялся путем телефонного контакта и с помощью определения уровня NT-proBNP, который оставался в пределах референсных значений (рис. 1).

Через 2 года от момента выполнения первого ВРТ выполнена повторная КПКС с ВРТ в референтном центре ЛГ после отмены терапии амлодипина в течение 3 суток. ВРТ оставался положительным, также отмечалась практически полная нормализация показателей гемодинамики (среднее ДЛА 28 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление 2,6 ед. Вуда). При этом у пациентки сохранялись низкий уровень NT-proBNP, нормальные размеры правых камер сердца и сократимость миокарда правого желудочка по данным эхокардиографии. Положительная динамика состояния сопровождалась уменьшением количества баллов по шкале риска ESC/ERS 2015 (<https://pahriskcalculator.eu/>) с 1,55 до 1,10 баллов.

Представленный клинический случай — пример длительного, в течение 3 лет, ответа на терапию БКК с сохранением критериев низкого риска летальности. Положительный эффект терапии БКК подтвержден снижением среднего ДЛА до 28 мм рт. ст. (–65,1%) за счет уменьшения легочного сосудистого сопротивления до 2,6 ед. Вуд (–32,5%) и увеличением сердечного индекса до 3,3 (+21,2%). При этом следует отметить нормализацию показателя податливости легочной артерии (РАС 1,53 → 2,79) (табл. 1), которая демонстрирует способность легочной артерии расширяться во время систолы и сокращаться во время диастолы и отражает тяжесть ремоделирования легочной артерии, являясь одним из прогностических маркеров [10].

Обсуждение

Низкая встречаемость «длительных вазореспондеров» (менее 10%) [11] и внедрение пяти классов ЛАГ-специфической терапии [12] привели к снижению частоты выполнения ВРТ. Так, например, только у 22,4% пациентов с ИЛАГ, включенных в регистр PHSANZ (Pulmonary Hypertension Society of Australia and New Zealand), выполнялся ВРТ [13]. При этом причины невыполнения ВРТ и упущенная экономическая выгода не анализировались. Невыполнение ВРТ лишает возможности потенциальных «длительных вазореспондеров» получать дешевую, эффективную, модифицирующую течение ИЛАГ терапию БКК [14].

Настоящий клинический случай примечателен нормализацией на фоне терапии БКК показателей гемодинамики, увеличением толерантности к физической нагрузке и обратным ремоделированием правых камер сердца (рис. 1). Вероятно, причина такого ответа на терапию БКК кроется в генетических особенностях, морфологии артерий и механизмах вазодилатации малого круга кровообращения у «длительных вазореспондеров».

При морфологическом исследовании у «длительных вазореспондеров» регистрируется гипертрофия гладкомышечных клеток прекапиллярных легочных артерий с минимальным утолщением интимы [15], тогда как для пациентов с ИЛАГ, имеющих отрицательный ВРТ, характерны неконтролируемая пролиферация клеток сосудов малого круга кровообращения, эндотелиальная дисфункция с утолщением интимы и меди, эндотелиально-мезенхимальная трансформация и изменение фенотипа гладкомышечных клеток [16]. На молекулярном уровне у «длительных вазореспондеров» отмечается нарушение клеточного и митохондриального регулирования потоков кальция [17], что ассоциировано с вариантами генов, контролирующих

как состояние цитоскелета, так и сократительную способность гладкомышечных клеток легочной артерии [18]. Механизм снижения среднего ДЛА у пациентов с ИЛАГ и положительным ВРТ обусловлен уменьшением легочного сосудистого сопротивления за счет рекрутирования микроциркуляторного русла [19]. При этом у пациентов с отрицательным ВРТ снижение среднего ДЛА происходит в результате дилатации крупных легочных артерий [20].

Остается неясным, имеет ли терапия БКК безусловное преимущество над ЛАГ-специфической терапией у пациентов с ИЛАГ и положительным ВРТ, так как сравнительных контролируемых исследований, посвященных данному вопросу, не проводилось. Представленный нами клинический опыт последовательного применения препаратов свидетельствует о превосходстве терапии БКК над ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) препаратом силденафил. Аналогичные наблюдения описаны в ретроспективном исследовании 136 пациентов с ИЛАГ в период с 2000 по 2020 год. Через 12 месяцев у пациентов-вазореактивных ($n = 8$, 12%), получающих БКК в качестве монотерапии ($n = 5$) или в комбинации с ЛАГ-специфической терапией ($n = 3$), отмечалось значительное увеличение дистанции в Т6МХ с 440 [323–531] до 559 [494–573] метров, снижение среднего ДЛА с 46 [40–49] до 19,5 [18–23] мм рт. ст. по сравнению с пациентами, получавшими только ЛАГ-специфическую терапию [21]. Безусловно, опыт единичных пациентов в нерандомизированном открытом исследовании К. Hirakawa и соавторов (2024) не позволяет делать однозначные выводы о значимом превосходстве БКК над ЛАГ-специфическими препаратами у пациентов с ИЛАГ и положительным ВРТ. Однако представленный нами случай и исследование К. Hirakawa и соавторов (2024) подчеркивают важность активного выявления вазореактивных с помощью выполнения ВРТ во время КПКС.

Открытым также остается вопрос о влиянии ЛАГ-специфической терапии на функцию эндотелия и его вазодилаторную способность у пациентов с ИЛАГ. В представленном нами случае пациентка получала ИФДЭ-5 до выполнения ВРТ, и мы не можем исключить модифицирующего влияния ЛАГ-специфического препарата на положительный результат ВРТ. Вместе с тем терапия ИФДЭ-5 типа была кратковременной, не более двух месяцев, и была отменена за 3 суток до проведения пробы, в то время как повторный ВРТ продемонстрировал практически полную нормализацию легочного сосудистого сопротивления и ДЛА на фоне длительной терапии БКК.

Таким образом, невыполнение ВРТ может приводить к инициации дорогостоящей ЛАГ-специфической терапии вместо назначения БКК у потенциальных «длительных вазореактивных», для которых терапия БКК может обеспечить нормализацию гемодинамики [14].

Другим важным аспектом является тщательное динамическое наблюдение за пациентами с ИЛАГ и положительным ВРТ, инициирующим терапию БКК. Известно, что у 50% пациентов с ИЛАГ и исходным положительным ВРТ регистрируется клиническое ухудшение и утрата вазореактивности в течение первых 1,5 лет терапии БКК [22].

Выводы

1. Пациентам с идиопатической, наследственной и лекарственно-индуцированной ЛАГ II–III ФК (ВОЗ) показано выполнение ВРТ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC)/ Европейского респираторного общества (ERS) по ЛАГ 2022 года [5].

2. Терапия БКК у истинных вазореактивных ведет к достижению и длительному удержанию критериев низкого риска, что ассоциировано со значительным снижением среднего ДЛА и улучшением бессобытийной выживаемости.

3. Возможно, терапия БКК является патогенетической и болезнь-модифицирующей и, вероятно, превосходит эффективность ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ИЛАГ — «длительных вазореактивных». Однако данное наблюдение требует дальнейших исследований.

Финансирование / Funding

Грант Российского научного фонда, соглашение № 23–15–00–318. / Grant from the Russian Science Foundation, agreement No. 23–15–00–318.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, Kayser MZ, Kovacs G, Gall H et al. Positive vasoreactivity testing in pulmonary arterial hypertension: therapeutic consequences, treatment patterns, and outcomes in the modern management era. *Circulation*. 2024;149(20):1549–1564. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063821
- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med*. 1992;327(2):76–81. doi:10.1056/NEJM199207093270203
- Chang KY, Duval S, Badesch DB, Bull TM, Chakinala MM, De Marco T et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension in

the modern era: early insights from the pulmonary hypertension association registry. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e024969. doi:10.1161/JAHA.121.024969

4. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hennes AR, Hopkins SR et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801900. doi:10.1183/13993003.01900-2018

5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022

6. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1898–1907. doi:10.1093/eurheartj/ehq170

7. Raffy O, Azarian R, Brenot F, Parent F, Sitbon O, Petitpretz P et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1996;93(3):484–488. doi:10.1161/01.cir.93.3.484

8. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105–3111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486

9. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317

10. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am College Cardiol.* 2006;47(4):799–803. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.054

11. Naranjo M, Rosenzweig EB, Hennes AR, Jacob M, Desai A, Hill NS et al. Frequency of acute vasodilator response (AVR) in incident and prevalent patients with pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary vascular disease phenomics study. *Pulm Circ.* 2023;13(3): e12281. doi:10.1002/pul2.12281

12. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2024;64(4):2401325. doi:10.1183/13993003.01325-2024

13. Chandrasekara S, Lau EM, Anderson J, Collins N, Cordina R, Corrigan C et al. Acute vasoreactivity testing and outcomes in pulmonary arterial hypertension: a call for increased testing. *Heart Lung Circ.* 2023;32(2):156–165. doi:10.1016/j.hlc.2022.09.005

14. Sharma A, Obiagwu C, Mezue K, Garg A, Mukherjee D, Haythe J et al. Role of vasodilator testing in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(4):425–433. doi:10.1016/j.pcad.2015.09.006

15. Langleben D, Orfanos S. Vasodilator responsiveness in idiopathic pulmonary arterial hypertension: identifying a distinct phenotype with distinct physiology and distinct prognosis. *Pulm Circ.* 2017;7(3):588–597. doi:10.1177/2045893217714231

16. Xiao L, Tong X. Advances in molecular mechanism of vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;48(1):102–110. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2019.02.15

17. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Lloyd Jones P, MacLean MR et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S20–S31. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.018

18. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hennes AR, Hopkins SR et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801900. doi:10.1183/13993003.01900-2018

19. Гончарова Н. С., Лапшин К. Б., Матакаева Ж. А., Андреева Е. М., Моисеева О. М. Клиническое значение вазореактивности у пациентов с легочной артериальной гипертензией: новый взгляд на хорошо забытое. *Артериальная гипертензия.* 2024;30(2):174–184. doi:10.18705/1607-419X-2024-2380 [Goncharova NS, Lapshin KB, Matakaeva JA, Andreeva EM, Moiseeva OM. The clinical significance of vasoreactivity in patients with pulmonary arterial hypertension: a new look at the well-forgotten. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2024;30(2):174–184. doi:10.18705/1607-419X-2024-2380. In Russian].

20. Langleben D, Orfanos S. Vasodilator responsiveness in idiopathic pulmonary arterial hypertension: identifying a distinct phenotype with distinct physiology and distinct prognosis. *Pulm Circ.* 2017;7(3):588–597. doi:10.1177/2045893217714231

21. Hirakawa K, Asano R, Ueda J, Aoki T, Tsuji A, Ogo T. Calcium channel blockers in patients with pulmonary arterial hypertension receiving PAH-specific treatment. *Int J Cardiol.* 2024;406:132043. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132043

22. Goncharova N, Lapshin K, Berezina A, Zlobina I, Ryzkhov A, Matakaeva Z et al. Vasoreactive testing prevalence and characteristics in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Annals of Thoracic Medicine* 2025;20(1):62–70. doi:10.4103/atm.atm_189_24

Информация об авторах

Коробченко Елизавета Михайловна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6081-1559, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com;

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6954-7096, e-mail: ns.goncharova@gmail.com;

Лапшин Кирилл Борисович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7337-0972, e-mail: lapshinkb@gmail.com;

Березина Аэлита Валерьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиопульмонального тестирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5770-3845, e-mail: aelitaberezina@mail.ru;

Злобина Ирина Сергеевна — врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1161-4430, e-mail: zlobina_is@almazovcentre.ru;

Рыжков Антон Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением магнитно-резонансной томографии, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5226-1104, e-mail: abanderos83@mail.ru;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом «Некоронарогенные заболевания сердца», директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

Author information

Elizaveta M. Korobchenko, MD, Assistant Researcher, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6081-1559, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com;

Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6954-7096, e-mail: ns.goncharova@gmail.com;

Kirill B. Lapshin, MD, Head, Intensive Care Unit Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7337-0972, e-mail: lapshinkb@gmail.com;

Aelita V. Berezina, MD, PhD, Associate Professor, Cardiopulmonary Testing Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5770-3845, e-mail: aelitaberezina@mail.ru;

Irina S. Zlobina, MD, Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1161-4430, e-mail: zlobina_is@almazovcentre.ru;

Anton V. Ryzhkov, MD, PhD, Head of Magnetic Resonance Imaging Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5226-1104, e-mail: abanderos83@mail.ru;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, Associate Professor, Head, Noncoronary Disease Department, Head, Heart and Vessels Institute, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.